CORONAVÍRUS
COVID-19

Nitazoxanida para prevenção e tratamento de pacientes com Covid-19

Março/2021

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: Uso de nitazoxanida para prevenção e tratamento de pacientes com Covid-19

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo analisar evidências científicas sobre o uso de nitazoxanida para prevenção e tratamento de pacientes com Covid-19.

2. DA ANÁLISE

Condição clínica

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (abreviado para SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), anteriormente conhecida como novo coronavírus (2019-nCoV), é um agente zoonótico recém-emergente que surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, China, causando manifestações respiratórias, digestivas e sistêmicas, sendo a doença nomeada de COVID-19 (do inglês *Coronavirus Disease 2019*) (1).

Ainda não há informações robustas sobre a história natural da doença, nem medidas de efetividade para manejo clínico dos casos de infecção pelo COVID-19, restando ainda muitos detalhes a serem esclarecidos. No entanto, sabe-se que o vírus tem alta transmissibilidade e provoca uma síndrome respiratória aguda que varia de casos leves – cerca de 80% – a casos muito graves com insuficiência respiratória –entre 5% e 10% dos casos requerendo tratamento especializado em unidades de terapia intensiva (UTI) (2). Sua letalidade varia, principalmente, conforme a faixa etária.

Revisão sistemática recentemente publicada incluiu 19 estudos que descreveram as características clínicas e laboratoriais da doença (3). Os autores encontraram que em relação às manifestações clínicas, febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%) foram as mais prevalentes. Em relação aos achados laboratoriais, diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%) foram os resultados laboratoriais mais prevalentes (4). Nas radiografias de tórax, o comprometimento da pneumonia era predominantemente bilateral em 73% dos pacientes. Entre os pacientes, dos 20,3% que necessitaram de UTI, 32,8% tinham Síndrome Respiratória Aguda

Grave – SRAG; 13,0% com lesão cardíaca aguda; 7,9 % com lesão renal aguda (IC95% 1,8-14,0%); 6,2% com choque e 13,9% tiveram resultados fatais (3).

Uma vez que a pandemia de COVID-19 requer respostas urgentes, com tratamentos seguros e eficazes, o reaproveitamento de medicamentos já existentes para COVID-19 vem sendo incentivado devido às vantagens inerentes, como perfil de segurança já conhecido, posologia, efeitos esperados e gerenciamento de efeitos adversos e complicações já estabelecidos, além de um provável custo favorável para uso em grande escala.

Tecnologia

A nitazoxanida ou 2- (acetiloxi) - N- (5-nitro-2-tiazolil) benzamida, é um fármaco antiparasitário de amplo espectro. O medicamento possui eficácia descrita contra uma ampla gama de parasitas, incluindo *Entamoeba histolytica, Cryptosporidium parvum, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis, Isospora belli, Ascaris lumbricoides, Taenia saginata* e *Taenia solium*. O mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado, mas estudos mostram que o medicamento inibe as reações de transferência de elétrons dependentes da enzima piruvato ferredoxina oxirredutase (PFOR) essenciais para o metabolismo energético anaeróbio desses organismos (5). Estudos tem avaliado a eficácia antiviral do medicamento mostrando que um possível mecanismo de ação da nitazoxanida é o bloqueio da maturação da hemaglutinina viral na fase pós-tradução (6). O tratamento com nitazoxanida 600 mg duas vezes ao dia por 5 dias foi associado a uma redução da duração dos sintomas em participantes com influenza aguda não complicada (7).

O medicamento possui registro na Agência nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e nome comercial de Annita®. Possui aprovação para tratamento das seguintes infecções: gastroenterites virais provocadas por rotavírus e norovírus; helmintíases provocadas por nematódeos, cestódeos e trematódeos; amebíase, para tratamento da diarreia por amebíase intestinal aguda ou disenteria amebiana causada pelo complexo *Entamoeba histolytica/díspar*; giardíase, para tratamento da diarreia causada por *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis*; criptosporidíase, para tratamento da diarreia causada por *Cryptosporidium parvum*; blastocistose, balantidíase e isosporíase. Possui contraindicação para pessoas com doenças hepáticas ou doença renal ou que tenham hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. As reações mais comuns (> 1/100 e < 1/10) são: dor abdominal do tipo cólica, diarreia, náusea, vômito e dor de cabeça (8).

Pergunta de pesquisa

Para nortear a busca na literatura foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme Quadro 1.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) ou não, revisões sistemáticas com e sem metanálise e estudos observacionais. Foram excluídas revisões narrativas e cartas ao editor, artigos publicados em outra língua que não fosse inglês, espanhol ou português.

QUADRO 1. Pergunta estrutura de pesquisa (PICO).

População	Pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19)
Intervenção	nitazoxanida
Comparador	Sem restrição
Desfechos (*outcomes)*	Sem restrição

Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase, base de dados da Organização mundial de Saúde - OMS (https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/) e na *iSearch Covid Portifolio* (https://icite.od.nih.gov/covid19/search/), uma plataforma do NIH (National Institute of Health) que inclui artigos no PubMed e preprints dos sites arXiv, bioRxiv, ChemRxiv, medRxiv, Research Square e SSRN, que ainda estão em fase de revisão para publicação. A busca foi realizada em 20 de março de 2021. As estratégias de busca estão descritas conforme o Quadro 2, abaixo.

QUADRO 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	**Estratégia**	**Localizados**	**Incluídos**
Embase	('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid19' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov2 infection' OR 'coronavirus disease 2019') AND ('nitazoxanide'/exp OR 'alinia' OR 'daxon' OR 'heliton' OR 'nitazoxanide')	199	
Medline (via Pubmed)	(("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "coronavirus disease 2019 virus"[All Fields] OR "2019 novel coronavirus"[All Fields] OR "sars cov 2 virus"[All Fields] OR "covid 19 virus"[All Fields] OR "wuhan coronavirus"[All Fields] OR "sars coronavirus 2"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid 19 virus infection"[All Fields] OR "2019 ncov infection"[All Fields] OR "2019 novel coronavirus disease"[All Fields] OR "2019 ncov disease"[All Fields] OR "covid19"[All	60	

	Fields] OR "coronavirus disease 2019"[All Fields] OR "sars cov 2 infection"[All Fields] OR "covid 19 pandemic"[All Fields])) AND (((((((nitazoxanide[Supplementary Concept]) OR (nitazoxanide)) OR ("colufase"[All Fields])) OR ("daxon"[All Fields])) OR ("heliton"[All Fields])) OR ("ntz"[All Fields])) OR ("alinia"[All Fields])) OR ("cryptaz"[All Fields]))		
iSearch Covid-19 portfolio	nitazoxanide Publication(s)Pub Types: Adaptive Clinical Trial; Case Reports; Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Equivalence Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Observational Study; Preprint; Randomized Controlled Trial and Systematic Review	123	
WHO (OMS)	nitazoxanide	107	
Total		489	
		Total de referências selecionadas	6

Foram resgatadas 489 publicações nas buscas, sendo 137 delas duplicatas. Após a leitura de títulos e resumos foram selecionadas 20 referências para leitura completa. Estudos com menos de dez participantes foram excluídos, pois estes com amostras pequenas apresentam maior chance de viés de publicação (9). Ao final foram incluídos seis estudos, sendo dois deles já publicados em periódicos: o estudo brasileiro duplo-cego controlado por placebo (10) e o ensaio clínico controlado não randomizado sobre a combinação tripla de ivermectina, nitazoxanida e ribavirina (11).

Os resultados dos estudos selecionados estão apresentados abaixo.

Estudos comparativos sobre o tratamento de SARS-CoV-2 com nitazoxanida

- **Estudo MANS.NRIZ** (11)

Ensaio clínico controlado não randomizado, de fase I, avaliou a eficácia da terapia tripla de ivermectina, nitazoxanida e ribavirina comparando-a com o tratamento suporte de rotina em pacientes com COVID-19. Foram incluídos de forma conveniente 113 pacientes, divididos em dois grupos: 51 tratados com a combinação tripla de medicamentos e 62 tratados com o suporte. O tratamento de suporte consistia em paracetamol, suplementos de zinco e azitromicina.

Para o desfecho de sintomas clínicos não houve diferença significativa entre os grupos, no entanto, dispneia foi significativamente maior no grupo de tratamento de suporte (p = 0,02). A comparação da depuração viral mostrou que as taxas de depuração foram significativamente maiores no grupo do tratamento triplo: 58,1% no 7º dia vs. 0% com tratamento suporte e 73,1% no 15º dia vs. 13,7% (p≤,001). Para desfechos bioquímicos básicos o grupo da terapia tripla apresentou mais leucocitopenia e linfopenia, no entanto os testes de função hepática não tiveram diferenças entre os

grupos. Os efeitos colaterais mais comuns foram distúrbios no trato gastrointestinal, urina colorida e palpitações (22,6%, 22,6% e 19,4% respectivamente). Nenhuma morte foi registrada no período de acompanhamento (15 dias).

Esse estudo possui diversas limitações como pequeno número amostral, escolha conveniente da amostra, sem randomização e não houve cegamento nem dos pacientes nem dos avaliadores o que pode ocasionar um viés por ausência de cegamento nos resultados, principalmente em desfechos subjetivos como sintomas.

- **Rocco, et al., 2020** (10)

Rocco e colaboradores realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em cinco centros de atendimento de urgência e dois hospitais brasileiros com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento precoce com nitazoxanida na resolução dos sintomas, carga viral, marcadores de inflamação, taxa de hospitalização e segurança. Foram randomizados aleatoriamente 475 pacientes para receber placebo ou nitazoxanida (500 mg de solução oral, 3x/dia durante 5 dias). Após a randomização alguns pacientes deixaram o estudo devido à interrupção da intervenção (n = 41), eventos adversos moderados (n = 7) e hospitalização (n = 10).

Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre nitazoxanida e placebo após 5 dias de terapia na resolução completa dos sintomas (tosse seca, febre e fadiga). Para os demais desfechos, após 5 dias de tratamento, a carga viral foi menor no braço dos pacientes tratados com nitazoxanida em comparação com o placebo (p = 0,006). Leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos, contagens de plaquetas, níveis de CRP e biomarcadores séricos de inflamação também não diferiram entre os grupos. Os eventos adversos mais comuns foram diarreia, dor de cabeça e náusea, sem diferenças significativas entre os grupos. Todos foram de grau 1 ou 2.

As limitações do estudo incluem a medida da melhora clínica que avaliaram apenas três sintomas (tosse seca, febre e fadiga), no entanto a doença possui manifestações sintomáticas variadas. O tempo de acompanhamento foi muito curto, de apenas 5 dias, sem dados de longo prazo. Os pacientes foram instruídos a tomarem a medicação e retornar ao local do estudo se os sintomas piorarem ou se desenvolverem efeitos adversos e preencher diários de sintomas. Portanto, pode ter ocorrido viés de relato. Sintomas mais alarmantes não foram apresentados e nenhum dado radiográfico foi avaliado.

Pacientes com Covid-19 leve que fizeram uso da nitazoxanida em até três dias do início dos sintomas, tiveram uma diminuição significativa da carga viral.

Os estudos apresentados abaixo estão em fase de pré-impressão, ou seja, até a presente data não foi revisado por pares, portanto, não devem ser usados para orientar a prática clínica por não ser possível confirmar sua qualidade metodológica.

- **Zhang, et al., 2020** (12)

Revisão sistemática e meta-análise de rede avaliou a eficácia de vários tratamentos individuais ou combinados para COVID-19. Os autores incluíram em suas análises 96 estudos senso, 68 revisados por pares e 28 ainda como pré-impressões. Para análise da nitazoxanida, foi incluído apenas o estudo de Rocco, et al., 2020 (10).

Para o desfecho mortalidade, apenas dexametasona (OR 0,85; 95% CrI 0,76, 0,95) e lopinavir/ritonavir (OR 0,88; 95% CrI 0,79, 0,97) apresentaram resultados favoráveis na redução da taxa de mortalidade com significância estatística quando comparados com tratamento padrão. Nenhum tratamento mostrou benefício na ventilação mecânica quando analisados por efeitos aleatórios. A nitazoxanida só apresentou benefícios na depuração viral em sete dias comparada ao tratamento padrão apenas no modelo de feitos fixos (OR 1,72; 95% CrI 1,13, 2,80). Quando utilizado o modelo de efeitos aleatórios nenhuma diferença foi encontrada entre os tratamentos.

- **Silva, et al., 2021** (13)

Estudo randomizado , controlado por placebo , simples-cego, piloto com apenas 46 pacientes (33 para o braço nitazoxanida e 13 para o braço placebo) avaliou a eficácia e segurança do medicamento em tela na redução da carga viral da SARS-COV 2 em 7 dias de tratamento em pacientes com COVID-19 com doença leve a moderada. Dados iniciais deste estudo mostraram uma proporção maior de pacientes obtiveram redução da carga viral ≥ 35% até o dia 7 de tratamento com nitazoxanida em comparação com placebo (47,8% vs. 15,4%; Δ 34,6%; IC 95%: 64,7 ; 4,6: p = 0,037).

- **Estudo pré-AndroCoV** (14)

Um estudo prospectivo avaliou comparativamente a hidroxicloroquina, nitazoxanida e ivermectina, com o objetivo de escolher um desses três medicamentos para incluir no ensaio clínico randomizado AndroCoV. Os pacientes foram recrutados por meio das redes sociais e encaminhados a ambulatórios quando houvesse suspeita ou confirmação por rtPCR-ARS-CoV-2. Um total de 159 pacientes receberam hidroxicloroquina, 357 receberam nitazoxanida e 110 receberam ivermectina. Para os desfechos de rtPCR-SARS-CoV-2 positivo, duração dos sintomas e tempo de recuperação não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dos 585 pacientes, nenhum foi

hospitalizado, precisou de ventilação mecânica ou morreu e 1,5% persistiram com os sintomas após a recuperação.

A principal limitação do estudo é por ser um estudo de desenho aberto sem grupo placebo como controle, principalmente para verificar a influência do uso concomitante do medicamento avaliado e glicocorticoides, azitromicina vitamina D, vitamina C e/ou zinco.

- **Blum, et al., 2021** (15)

Ensaio clínico duplo-cego randomizado de fase 2 realizado no Brasil avaliou a eficácia da nitazoxanida. Após a randomização, 25 pacientes receberam nitazoxanida 600 mg consecutivos e 25 receberam placebo. A evolução clínica do participante foi avaliada por meio de uma escala ordinal de 1 a 5, que mede a gravidade da doença ao longo do tempo, de acordo com a recomendação da OMS: : 1 = Paciente Ambulatorial; 2 = Hospitalizado sem uso de oxigênio; 3 = Hospitalizado com uso não invasivo de oxigênio; 4 = Terapia intensiva com oxigênio invasivo; 5 = Morte.

De acordo com os resultados, a nitazoxanida foi superior ao placebo ao considerar os escores de evolução clínica (p <0001), tempo médio para alta hospitalar (6,2 comparado a 14 dias com placebo, p = 0,021) e resultados qualitativos da RT-PCR SARS-COV-2 (PCR negativo) no dia 21 (p = 0,035), no entanto cargas virais de SARS-COV-2 não foram diferentes entre os grupos de tratamento. Para os desfechos mortalidade, ventilação mecânica invasiva e tempo da suplementação de oxigênio, a diferença não era estatisticamente significativa entre os grupos avaliados (p > 0,05).

Avaliação do risco de viés

Foram incluídos nas evidências acima três ensaios clínicos randomizados. Os estudos apresentaram de incerto a alto risco de viés. Risco de viés devido à randomização foi incerto em dois estudos. No estudo de Rocco, et al., 2020 (10), 17,5% dos participantes randomizados não foram incluídos na análise o que pode comprometer a conclusão dos resultados. No estudo de Blum et al., 2021 (15), os autores do estudo reconheceram que os participantes podem ter sido desmascarados no cegamento devido ao fato do uso da nitazoxanida ser facilmente descoberto pois o medicamento pode mudar a coloração da urina de algumas pessoas, além disso os procedimentos de cegamento não foram descritos (Figura 1).

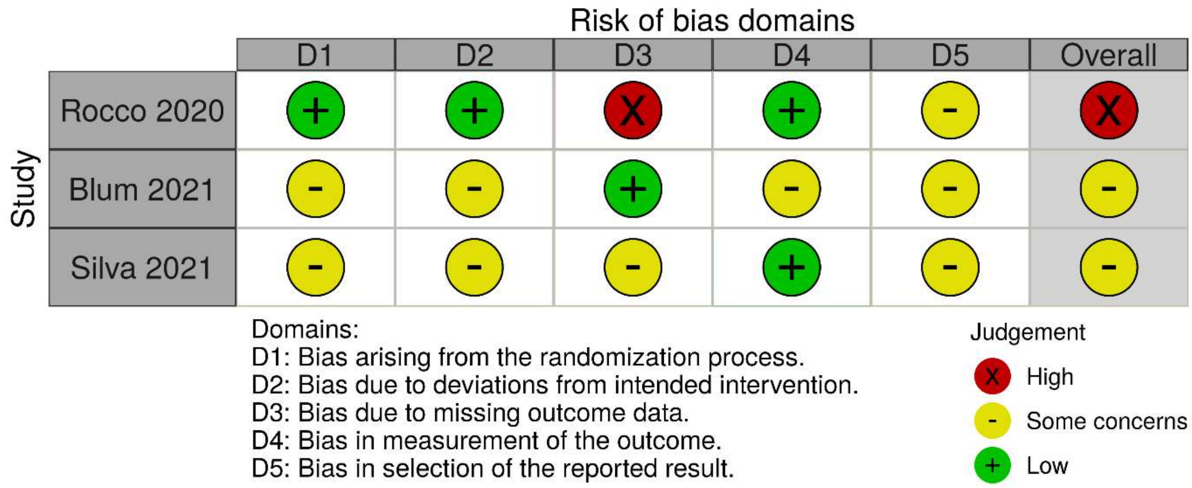


Figura 1. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (RoB 2)

Meta-análise

Análise realizada pela iniciativa COVID-NMA (16) avaliou por meio de meta-análise dos dados dos três ensaios clínicos randomizados (10,13,15), a eficácia da nitazoxanida para os desfechos: conversão viral negativa (dia 7: D7); melhora clínica D7; pontuação de progressão da doença de acordo com critérios da OMS (nível 6 ou acima) D7; pontuação de progressão da OMS (nível 7 ou acima) D7; mortalidade por todas as causas D7; mortalidade por todas as causas D14-D28; eventos adversos e eventos adversos graves. A nitazoxanida só apresentou diferença significativa para o desfecho conversão viral negativa (RR 1,64; IC95% 1,14 a 2,37). Abaixo está apresentado os resultados e a qualidade da evidência avaliada pelos colaboradores da iniciativa.

Nitazoxanida em comparação com Placebo para COVID-19 leve

Paciente ou população : COVID-19 leve
Ambiente : Mundial
Intervenção : Nitazoxanida
Comparação : Placebo

Resultados	Efeitos absolutos antecipados * (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	№ de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Placebo	Risco com nitazoxanida				
Conversão viral negativa D7	182 por 1.000	**298 por 1.000** (207 a 431)	**RR 1,64** (1,14 a 2,37)	392 (1 RCT) [b]	⨁◯◯◯ MUITO BAIXO [c,d,e]	
Melhoria clínica D7	616 por 1.000	**567 por 1.000** (487 a 659)	**RR 0,92** (0,79 a 1,07)	475 (1 RCT) [b]	⨁◯◯◯ MUITO BAIXO [d,e,f]	
Pontuação de progressão da OMS (nível 6 ou acima) D7	4 por 1.000	**8 por 1.000** (1 a 92)	**RR 1,99** (0,18 a 21,82)	475 (1 RCT) [b]	⨁◯◯◯ MUITO BAIXO [d,f,g]	

Nitazoxanida em comparação com Placebo para COVID-19 leve

Paciente ou população : COVID-19 leve
Ambiente : Mundial
Intervenção : Nitazoxanida
Comparação : Placebo

Resultados	Efeitos absolutos antecipados * (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	№ de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Placebo	Risco com nitazoxanida				
Pontuação de progressão da OMS (nível 7 ou acima) D7	Nitazoxanida: 1/238, Placebo: 0/237; Razão de risco: 2,99 (IC 95%: 0,12 a 72,97); Os efeitos absolutos não foram calculados devido a zero eventos no grupo de controle)			475 (1 RCT) [b]	⊕◯◯◯ MUITO BAIXO [d,f,h]	Nenhum evento no grupo controle
Mortalidade por todas as causas D7	0 por 1.000	**0 por 1.000** (0 a 0)	não estimável	475 (1 RCT) [b]	⊕◯◯◯ MUITO BAIXO [d,f,i]	Nenhum evento em ambos os grupos
Mortalidade por todas as causas D14-D28	0 por 1.000	**0 por 1.000** (0 a 0)	não estimável	475 (1 RCT) [b]	⊕◯◯◯ MUITO BAIXO [d,f,i]	Nenhum evento em ambos os grupos
Eventos adversos	253 por 1.000	**253 por 1.000** (185 a 344)	**RR 1,00** (0,73 a 1,36)	475 (1 RCT) [b]	⊕◯◯◯ MUITO BAIXO [c,g,j]	
Eventos adversos graves	0 por 1.000	**0 por 1.000** (0 a 0)	não estimável	475 (1 RCT) [b]	⊕◯◯◯ MUITO BAIXO [c,i,j]	Nenhum evento em ambos os grupos

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC de 95%).
IC: intervalo de confiança; **RR:** Razão de risco

Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE
Alta certeza: Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa do efeito.
Certeza moderada: Estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: O verdadeiro efeito provavelmente estará próximo da estimativa do efeito, mas há uma possibilidade de que seja substancialmente diferente
Baixa certeza: Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito
Certeza muito baixa: Temos muito pouca confiança no estimativa do efeito: o verdadeiro efeito provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito

Fonte: https://covid-nma.com. Adaptado da análise de K. Probyn. Tradução livre do inglês.
Explicações
a. Última atualização: 29 de janeiro de 2021
b. Rocco PRM, 2020
c. Risco de viés rebaixado em 1 nível: alto risco de dados ausentes e alguma preocupação em relação à seleção dos resultados relatados
d. Indireto rebaixado em 1 nível: apesar de um desenho multicêntrico, este é um único estudo de um único país, portanto, os resultados nesta população podem não ser generalizáveis para outros ambientes.
e. Imprecisão rebaixada em 1 nível: devido ao baixo número de eventos e / ou participantes
f. Risco de viés rebaixado em 1 nível: alto risco de dados ausentes
g. Imprecisão rebaixada em 2 níveis: devido ao amplo intervalo de confiança consistente com a possibilidade de benefício e a possibilidade de dano e baixo número de participantes
h. Imprecisão rebaixada em 2 níveis: baixo número de participantes e nenhum evento no grupo de controle
eu. Imprecisão rebaixada em 2 níveis: nenhum evento em ambos os grupos e baixo número de participantes
j. Presumimos que as taxas de eventos adversos e os riscos relativos correspondentes são semelhantes em diversos ambientes; portanto, não rebaixado para indireto.

3. CONCLUSÕES

As principais evidências de eficácia da nitazoxanida são oriundas de três ensaios clínicos randomizados, porém consideradas de baixa qualidade metodológica e com moderado a alto risco de viés. A nitazoxanida, se usada nos inícios dos sintomas, parece ter um efeito na redução da carga viral avaliado em 7 dias de tratamento e aumentou a proporção de pacientes com teste negativo para

SARS-CoV-2, porém a certeza dessa evidência é muito baixa. O medicamento não mostrou benefícios comparado ao placebo para os desfechos importantes como mortalidade, ventilação mecânica e melhora clínica. Dados de alta hospitalar ainda são incertos pois o estudo que mostrou algum benefício tinha apenas 50 pacientes, sendo 25 tratados com o medicamento, portanto com baixo poder estatístico. Os pacientes foram acompanhados por curto período de tempo, não sendo possível avaliar a morbidade dos mesmos.

Por fim, são necessários estudos com maior qualidade e rigor metodológico com um tempo maior de acompanhamento e cautela ao interpretar o compilado de evidências atualmente disponíveis na literatura científica.

4. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the one health approach in the context of COVID-19: A look into the ecology of this emerging disease. Advances in Animal and Veterinary Sciences. 2020;8(3):234–7.
2. Brasil. Ministerio da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar D e de UC-G de UFN do SÚ de S. Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV) [Internet]. 2020. p. 32. Available from: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf NS -
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier USA; 2020. p. 101623.
4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Science Translational Medicine [Internet]. 2017 Jun 28 [cited 2021 Mar 14];9(396). Available from: http://stm.sciencemag.org/
5. Malesuik MD, Paim CS, Schapoval EES, Steppe M. Development of a simple, rapid and validated spectrophotometric method for nitazoxanide in pharmaceutical formulations and comparison with HPLC. Quimica Nova [Internet]. 2010 [cited 2021 Mar 28];33(3):739–42. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300045&lng=en&nrm=iso&tlng=en
6. Rossignol JF. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent [Internet]. Vol. 110, Antiviral Research. Elsevier; 2014 [cited 2021 Mar 28]. p. 94–103. Available from: /pmc/articles/PMC7113776/
7. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 28];14(7):609–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24852376/

8. FARMOQUÍMICA S/A. Annita_Bula Profissional de Saúde [Internet]. Rio de Janeiro – RJ ; 2020 [cited 2021 Mar 28]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ANNITA
9. Sayed AM, Khalaf AM, Abdelrahim MEA, Elgendy MO. Repurposing of some anti-infective drugs for COVID-19 treatment: A surveillance study supported by an in silico investigation. International Journal of Clinical Practice [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 9];00:13877. Available from: /pmc/articles/PMC7883047/
10. Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, Junior MACM, Tierno PFGMM, Moura MA, et al. Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. European Respiratory Journal [Internet]. 2020 Dec 24 [cited 2021 Mar 25];2003725. Available from: /pmc/articles/PMC7758778/
11. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, El-Gilany A, Soliman MA, Alhawarey A, et al. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. Journal of Medical Virology [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2021 Mar 25];jmv.26880. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26880
12. Zhang C, Jin H, Wen Y, Yin G. A systematic review and network meta-analysis for COVID-19 treatments [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 Mar 25]. p. 2020.12.21.20248621. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248621
13. Silva M, Espejo A, Pereyra ML, Lynch M, Thompson M, Taconelli H, et al. Efficacy of Nitazoxanide in reducing the viral load in COVID-19 patients. Randomized, placebo-controlled, single-blinded, parallel group, pilot study. medRxiv [Internet]. 2021 Mar 5 [cited 2021 Mar 25];2021.03.03.21252509. Available from: https://doi.org/10.1101/2021.03.03.21252509
14. Cadegiani FA, Goren A, Mccoy J, Wambier CG. Hydroxychloroquine, nitazoxanide and ivermectin have similar effects in early COVID-19: a head-to-head comparison of the Pre-AndroCoV Trial. 2020 Oct 30 [cited 2021 Mar 28]; Available from: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-98106/v1
15. Blum VF, Cimerman S, Hunter JR, Tierno P, Lacerda A, Soeiro A, et al. Nitazoxanide In Vitro Efficacy Against SARS CoV-2 and In Vivo Superiority to Placebo to Treat Moderate COVID-19–A Phase 2 Randomized Double-Blind Clinical Trial. 2021;
16. Nguyen T van, Ferrand G, Cohen-Boulakia S, Martinez R, Kapp P, Coquery E, et al. RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19. 2020 Apr 1 [cited 2021 Mar 28]; Available from: https://covid-nma.com/datasharing/
17. Butler CC, Dorward J, Yu LM, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. The Lancet [Internet]. 2021 Mar 20 [cited 2021 Mar 21];397(10279):1063–74. Available from: www.principletrial.org